

Михно В.А., Никитина И.Л.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОР РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА И СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ.

(Обзор литературы)

ГОУ ВПО ЧГМА (ректор – профессор А.В. Говорин)

Научные публикации последних лет свидетельствуют о повышенном исследовательском интересе к роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в формировании васкулопатий различного генеза. ДЭ – это локальная не специфическая реакция сосудов, которая выражается дисбалансом факторов вызывающих сужение сосудов и факторов вызывающих их расширение, протромбогенных факторов (оксида азота, простаглицлин, адреномедулин, фактор Виллебранда, эндотелиальный фактор гиперполяризации, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM -1, VCAM -1, Е-селектин, PAI -1, тромбомодулин, рецептор протеина С, ассиметричный диметиларгинин) [4; 6; 8; 10; 13; 14; 32].

К факторам, вызывающим расширение сосудов, относится оксид азота (NO), его выделение вызывает расслабление гладкой мускулатуры. В отличие от NO выделение эндотелиального фактора гиперполяризации вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов. Этот фактор выделяется под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции Р, аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Простаглицлин - первый из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов. Он активирует аденилатциклазу, что вызывает увеличение содержания циклического аденозинмонофосфата (АМФ), который приводит к релаксации сосудов и препятствует активации тромбоцитов. Адреномедулин (АМ) действует как прямой вазодилататор, также активируя аденилатциклазу [11].

Эндотелиальные клетки синтезируют и сосудосуживающие факторы. К ним относятся эндопероксиды, тромбоксан A_2 , простагландин H_2 , которые непосредственно действуют на гладкомышечные клетки, вызывая их сокращение. Они образуются в клетках эндотелия под действием ацетилхолина (АХ), АДФ и некоторых других медиаторов [11].

Считается, что нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов формирования многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертензия, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и т. д. [7; 16; 17; 20; 22; 34].

ДЭ может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию. Причинами ДЭ может являться ишемия и гипоксия тканей, гипертензия, гипергликемия, возрастные изменения, эндогенные и экзогенные интоксикации, действие цитокинов и другие местные и общие воздействия [4; 8; 23; 25; 26; 28]. Клиническими и экспериментальными исследованиями продемонстрирована роль дисфункции эндотелия в патогенезе многих заболеваний: ИБС, ишемического инсульта, энцефалитов, СД, острого панкреатита, патологии сетчатки глаза, хронических заболеваний печени, гестоза, ДВС-синдрома при отравлении уксусной кислотой и др. [6; 7; 10; 13; 14; 16; 17; 20; 27].

Наиболее изученным маркером ДЭ является оксид азота (NO). Учитывая, что NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия и является наиболее чувствительным к повреждению, такой интерес к NO, как к маркеру ДЭ вполне обоснован. Были проведены исследования содержания NO при артериальной гипертензии. Например, Васькина Е.А (2004) наблюдала снижение уровня NO при данной патологии. Она установила прямую корреляционную связь между функциональной активностью нейтрофилов в периферической крови и степенью ДЭ и обратную корреляционную связь между функциональной активностью нейтрофилов и уровнем NO [4]. Попова А.А. (2003) проводила изучение ДЭ у лиц молодого возраста с артериальной

гипертензией и установила снижение суммарной продукции NO в 1,2 раза, что согласуется с результатами, полученными Васькиной Е.А. [20].

Вотякова О.И с соавторами (2007) установили, что при СД 1 типа у детей и подростков снижается концентрация нитрат ионов в кровотоке. При этом не было выявлено зависимости повреждения эндотелия и снижения его функции от качества гликемического контроля [6].

Мычка В.Г. с соавторами (2007) получили данные, свидетельствующие о том, что у больных с инсулинорезистентностью снижено содержание оксида азота и нарушена эндотелийзависимая вазодилатация. По мнению авторов, это может быть обусловлено уменьшением чувствительности эндотелия к инсулину, а возможно и подавляющим влиянием свободных жирных кислот (СЖК) на активность NO-синтетазы [18].

Одним из показателей ДЭ является количество десквамированных эндотелиоцитов. Вотяковой О.И с соавторами (2007) были получены данные, подтверждающие неблагоприятное влияние нестабильности гликемии и хронической гипергликемии на функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов. Они показали, что усиление десквамативных процессов в эндотелии у детей с СД отмечается уже на первом году манифестации заболевания, при стаже СД более года выявлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации, а при давности заболевания более трех лет появляются признаки деэндотелизации стенки сосудов, что становится причиной нарушения регионарной гемодинамики и является одним из патогенетических механизмов формирования диабетических ангиопатий различной локализации. Наличие ДЭ у детей с адекватным контролем гликемии отражает невозможность ее устранения в ряде случаев достиганием нормогликемии [6]. Иванова И.А. (2005 г.) выявила нарушение функционального состояния эндотелия у больных ИБС, характеризующееся снижением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличением количества циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов [13].

Перспективным направлением является изучение эндогенного ингибитора фермента NO-синтетазы (NOS) - асимметричного диметиларгинина (АДМА). Полагают, что АДМА является "физиологическим" конкурентным с L аргинином ингибитором NOS. Его деградация осуществляется при помощи внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиланимогидролазы (ДДАГ), метаболизирующей его в цитруллин, выводящийся почками. Повышение уровня АДМА наблюдается при снижении клубочковой фильтрации, активности ДДАГ, усилении гидролиза метилированных протеинов. Внутриаартериальное введение АДМА способно вызывать вазоконстрикцию у здоровых лиц. Получены данные о связи между концентрацией АДМА в плазме крови и уровнем общей продукции NO [12]. Исследования этой аминокислоты начаты относительно недавно и являются пока весьма немногочисленными. При этом в тех исследованиях, результаты которых опубликованы, рассматривается вопрос о присвоении АДМА роли прогностического маркера продолжительности жизни больных васкулопатиями. Например, доктор P.Wenby с соавт. (Клиника Округа Кальмар, Швеция) изучали связь уровня АДМА с риском инсульта. Было установлено, что уровень АДМА достоверно повышается при кардиоэмболическом инсульте, транзиторной ишемической атаке (ТИА). Для ТИА была выявлена достоверная связь между повышением концентрации АДМА и увеличением риска цереброваскулярной патологии. Поскольку АДМА является конкурентным аналогом L-аргинина, исследователи оценивали и отношение уровней этих двух аминокислот. Снижение соотношения "L-аргинин / АДМА" было достоверно связано с ростом цереброваскулярного риска. Таким образом, было установлено, что АДМА является слабым независимым предиктором острого инсульта и сильным предиктором ТИА. При острой цереброваскулярной патологии наблюдается относительная недостаточность аргинина [30].

Доктор Marianne Zeller (University of Burgundy, Dijon) с коллегами изучали уровень АДМА при инфаркте миокарда. Они установили, что независимыми предикторами уровней АДМА является скорость клубочковой фильтрации, женский пол, и уровни симметричного диметиларгинина (SDMA), но уровень

АДМА не ассоциировался с артериальным давлением, историей сердечно-сосудистых факторов риска болезни, типом или локализацией инфаркта. Высокие уровни АДМА были связаны с избыточной смертностью от сердечно-сосудистых причин. Уровень АДМА выше, чем 1,16 мкмоль/л ассоциировался с почти 5-кратным повышением риска смертности. Они впервые показали прогностическое значение АДМА не зависимо от традиционных биомаркеров продолжительности жизни пациентов с васкулопатиями [31].

Несмотря на активное изучение роли ДЭ в патогенезе различных заболеваний, анализ публикаций последних лет свидетельствует о недостаточной изученности, противоречивости некоторых данных о роли механизмов локальной регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Достаточно активно проводится изучение ДЭ у кардиологических больных при артериальной гипертензии, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, при этом подобные исследования при эндокринной патологии, сопровождающейся тяжелыми и прогностически значимыми макро- и микроангиопатиями, малочисленны и не дают определенной информации о вкладе отдельных локальных вазоконстрикторов и дилататоров в общий сценарий названных осложнений. Сказанное в первую очередь касается СД, дебютировавшего в детском возрасте.

Одним из актуальных направлений исследований ДЭ является изучение методов ее коррекции. Так, Иванова И.А. (2005) наблюдала улучшение функции эндотелия у больных с ИБС при приеме статинов и индометацина [13]. Креминская В.М. с соавторами (2007) занимались изучением микроангиопатий при СД у взрослых, в частности, влиянием актовегина на поздние осложнения СД. Они установили, что под действием актовегина происходит активация окислительно-восстановительных процессов, улучшается аэробное дыхание в клетках, ускоряется распад продуктов аэробного гликолиза, происходит стимуляция местного фибринолиза, высвобождения простаглицина и NO [15].

Были проведены исследования по влиянию фолата и витамина (вит.) В₆ на функцию эндотелия (Karen E.). В ходе исследования установлено, что прием 5 мг фолата или 100 мг вит. В₆ в течение 8 недель нормализует функцию эндотелия [35]. Однако практически отсутствуют систематические исследования влияния гуморальных сосудистых корректоров, в частности, препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, прямых блокаторов рецепторов ангиотензина II, на баланс локальных факторов ДЭ, состояние отдельных маркеров. В частности, АДМА, при инсулинзависимом СД у детей, несмотря на тот факт, что препараты данных групп успешно используются в клинической практике при некоторых микроангиопатиях.

В заключение следует отметить, что продолжение комплексных систематических исследований как собственно дисфункции эндотелия, так и методов ее коррекции при вазопатиях различного, в том числе эндокринного, генеза сохраняет высокую актуальность с позиций усиления доказательной базы использования локальных сосудистых регуляторов в выборе терапии и определения прогноза у пациентов соответствующего профиля.

Список литературы:

1. Балаболкин М.И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете [Электронный ресурс]/ М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – РАМН Москва. - Режим доступа: www.diabet.ru (17 окт.2008).
2. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: учебно-методическое пособие. /М.И.Балаболкин [и др.]. – М.: Экспертиза, 2003. – 38 с.
3. Бахтияров Р.З. Обмен кислорода и функция эндотелия при хронической сердечной недостаточности: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ Р.З. Бахтияров. – Оренбург, 2004.–24 с.
4. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.06/ Е.А. Васькина. - Новосибирск . – 2004. – 35 с.

5. Волков В.С. Оценка состояния микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертонией с помощью аппарата «Минимакс – Доплер–К». [Электронный ресурс]/ В.С.Волков, Е.В.Руденко. - Режим доступа: www.ninimax.ru (2 нояб. 2008).
6. Функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. [Электронный ресурс]/ О.И. Вотяков [и др.]. – Ивановская государственная медицинская академия. - Режим доступа: www.alspb.ru (18 фев. 2008).
7. Гзогян М.Н. Влияние длительных контролируемых велотренировок с α_1 -, β_1 -, β_2 -адреноблокадой и ингибцией АПФ на регресс сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ М.Н. Гзогян. – Томск, 2005. – 24 с.
8. Громнацкий Н.И. Диабетология – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 256 с.
9. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия./ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленьякая. – М.: Медицина, 2001. – 189 с.
10. Демидова Т.Ю. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией [Электронный ресурс]/ Т.Ю.Демидова, А.С.Аметов, Л.В.Смагина – Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО. - Режим доступа: www.solway-pharma.ru (14 нояб. 2008).
11. Затейщиков Д. А. Лекция: Дисфункция – есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? /Д.А. Затейщиков - Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ. - Режим доступа: www.rusmedserv.com (5 дек. 2008).
12. Зотова И. В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза [Электронный ресурс]/ И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко. -

- Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. – Режим доступа: www.nature.web.ru (апрель 2002).
- 13.Иванова И.А. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ И.А. Иванова. - С – Пб, 2005. – 26 с.
- 14.Ким В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.06/ В.Н. Ким. – Томск, 2006. – 34 с.
- 15.Креминская В.М. Возможность применения актовегина при поздних осложнениях сахарного диабета [Электронный ресурс]/ В.М. Креминская, И.В. Гурьева. - Режим доступа: www.medgate.ru (20 нояб.2008).
- 16.Кривулина Г.Б. Влияние велотренировок различной продолжительности на дисфункцию эндотелия и факторы риска атеросклероза у молодых мужчин: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ Г.Б. Кривулина.- Томск, 2005. – 20 с.
- 17.Лермонтова Н.Ю. Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ Н.Ю. Лермонтова. – Томск, 2005. – 26 с.
- 18.Мычка В.Г. Преддиабет, диабет типа 2 и сердечно-сосудистая патология / В.Г. Мычка, И.Е. Чазова, Н.В. Флегонтова, В.Е. Нижник //Фарматека. Эндокринология. – 2007. -№11. – С.30-35.
- 19.Ницца Н.А. Тромбоцитарный гемостаз у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом [Электронный ресурс]/ Н.А. Ницца. – Вестник Санкт-Петербургского университета. - Режим доступа: <http://med.pu.ru/archiv> (28 нояб 2008).

20. Попова А.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06/ А.А. Попова. – Новосибирск, 2003. – 24 с.
21. Старцева А.И. Факторы риска атеросклероза [Электронный ресурс]/А.И.Старцева, М.Ю.Щербакова, Т.В.Погода. – Педиатрия. - Режим доступа: www.pediatrjournal.ru (5 сент. 2008).
22. Сурикова С.В. Особенности функционального состояния эндотелия у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, до развития у них микрососудистых осложнений: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.09/ С.В. Сурикова. - Новосибирск, 2008. – 24 с.
23. Сурикова С.В. Оценка функционального состояния эндотелия у детей с сахарным диабетом 1-го типа / С.В.Сурикова, Л.А.Кривцова, О.А.Приходина // Казанский медицинский журнал.- 2007. - №5. Приложение. – С. 185-187.
24. Влияние фолиевой кислоты на уровень оксида азота у детей с сахарным диабетом типа 1: сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» С.В.Сурикова [и др.]. – Москва, 2007. – С. 150-151.
25. Сосудодвигательная функция эндотелия у детей с сахарным диабетом 1 типа, не имеющих сосудистых осложнений: состояние и возможные пути коррекции [Электронный ресурс]/ С.В. Сурикова [и др.]. – Мать и Дитя в Кузбассе. - Режим доступа: www.medpressa.kuzdrav.ru (19 окт. 2008).
26. Тонеева А.Ю. Функциональное состояние эндотелия и особенности микрогемодинамики у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.03./ А.Ю. Тонеева. – Иваново, 2005. – 26 с.
27. Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции [Электронный ресурс]/ Д.В. Черкашин. – Клинические лекции. - Режим доступа: www.cardiosite.ru (20 нояб. 2008).

28. Яковлев В.М., Новиков А.И., Кондратьев А.И., Новиков Ю.А. Роль регуляторной и гемостазиологической функции эндотелия в формировании сифилитических васкулитов. // Материалы V Всероссийской конференции «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения». - М, 2000. – С.180-181.
29. Яковлева О.И. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно- функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка [Электронный ресурс]/ О.И.Яковлева, Н.В.Вахрамеева, В.И.Ларионова, М.А.Богданова, А.О.Конради. - Артериальная гипертензия. Научно-практический рецензируемый журнал. - Режим доступа: www.consilium-medicum.com (2005).
30. Аминокислота асимметричный диметиларгинин, участвующая в патогенезе атеросклероза, может быть маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак [Электронный ресурс]/ Новости. - Режим доступа: www.cardiosite.ru (7 сент. 2005).
31. Сывороточные уровни асимметричного диметиларгинина предсказывает смертность при инфаркте миокарда [Электронный ресурс]/ Новости медицины.- Режим доступа: www.solvay-pharma.ru (2 июня 2008).
32. Correa R.C. Plasmodic Nitric Oxide, but not Von Willebrand Factor, is an Early Marker of Endothelial Damage, in Type 1 Diabetes mellitus Without Microvascular Complications / Correa R.S., Alfleri A.B. // J.Diabetes Complications – 2003 – oct №17 (5). – P. 264 – 268.
33. Feron O., Dessy C., Desager J.P. et al. Hydroxy-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. Circulation 2001; 103: 113–118.
34. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. J Hypertens 2000; 18: 363–374.

35. Karen E. MacKenzie et al. Folate and Vitamin B₆ Rapidly Normalize Endothelial Dysfunction in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. July 2006; 118; 242 – 253.
36. Liauder L., Soriano F.G., Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000; 28; 37-52.
37. Wagner A.H., K .o.hler T., R .u.ckschloss U. et al. Improvement of nitric oxide–dependent vasodilation by HMG–CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 61–69.
38. Zhang H., Snead C., John D. Catravas. Nitric oxide differentially regulates induction of type II nitric oxide synthase in rat vascular smooth muscle cells versus macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 529-535.